

Las nuevas insulinas

M.Y. González Gero y A. Muñiz Gavilán

Licenciadas en Farmacia. Especialistas en Farmacia Hospitalaria. Farmacéuticos de Atención Primaria. Gerencia Atención Primaria. Cuenca.

Puntos clave

- Hay dos tipos de insulina comercializados en España: insulina humana e insulina lispro, análogo de insulina humana.
- Las ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina lispro permiten aplicar las inyecciones antes de las comidas, por ser de rápida absorción e inicio de acción y conseguir un mejor control glucémico posprandial y menor riesgo de hipoglucemias.
- La insulina glargina, análogo de insulina humana de acción prolongada, es una alternativa a la insulina humana de acción intermedia o lenta.
- Todas las formas farmacéuticas para la administración parenteral de insulina contienen 100 U/ml y se presentan en formulaciones con distintas características farmacocinéticas y sistemas de administración.
- Las plumas con cartucho recambiable conservan la estructura de la pluma y recambian el cartucho de insulina que contiene 150 unidades. Las plumas precargadas llevan incorporado el cartucho de insulina con un contenido de 300 unidades y se desechan cuando éste se acaba.
- La plumas con cartucho recambiable dosifican la insulina de 1 en 1 unidad, para la insulina humana en formulaciones de acción rápida, intermedia y bifásica con el nombre de Penfill® y para la insulina lispro en formulación de acción rápida, Humalog®.
- Las plumas precargadas de insulina humana NovoLet® y Humaplus® dosifican la insulina de 2 en 2 unidades. Esta misma escala la utiliza la pluma precargada de insulina lispro Humalog-Humaject®.
- InnoLet® y Humulina-Pen®, plumas precargadas de insulina humana, dosifican la insulina de 1 en 1 unidad, al igual que Humalog-Pen®, pluma precargada de insulina lispro.
- Estas plumas con cartucho recambiable y plumas precargadas en comparación con la jeringa convencional para el vial disminuyen los errores en la dosificación de insulina, consiguen mayor precisión en el momento de determinar la dosis y suponen un ahorro económico.
- Las bombas externas de infusión continua subcutánea de insulina representan "una alternativa" al tratamiento con inyecciones múltiples del régimen intensivo insulínico y, aunque posibilitan una mayor flexibilidad al paciente en su estilo de vida, le requieren un alto grado de motivación.

Palabras clave: Insulina lispro • Insulina glargina • Insulina aspart • Plumas con cartucho recambiable de insulina • Plumas precargadas de insulina • Bombas de insulina.

Análogos de la insulina humana

La insulina, en solución, puede existir como monómero, dímero o hexámero. La insulina es hexamérica en las preparaciones que se utilizan en terapéutica. Cuando se absorbe, se disocia en monómeros, y lo más probable es que el monómero sea la forma biológicamente activa de la insulina[1]. La velocidad de disociación en moléculas monoméricas es lenta en el lugar subcutáneo de inyección, por lo cual su absorción es también lenta. Así pues, el tratamiento preprandial con insulina humana de acción rápida (regular) produce un aumento de insulina inferior al óptimo. Como resultado de ello, la glucemia aumenta excesivamente tras 1 o 2 h de la ingestión de alimentos. No obstante, 4 o 5 h después de la inyección subcutánea de insulina, la absorción continua en el lugar de inyección origina una hiperinsulinemia inadecuada que aumenta el riesgo de hipoglucemia, porque en ese momento la absorción de los alimentos es prácticamente total[2]. Las consideraciones mencionadas constituyen el fundamento para investigar los posibles efectos beneficiosos de un análogo de la insulina humana, la insulina lispro. Ésta es de origen

Aceptado para publicación el 12 de junio de 2002.

ADN recombinante y presenta una inversión de dos aminoácidos en la posición 28 y 29 de la cadena B (lisina y prolina) que le confiere unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes de la insulina humana regular, y consigue un mejor control glucémico 1 o 2 h después de las comidas y un menor riesgo de hipoglucemias[3].

La esperanza de conseguir un mejor control glucémico mediante la utilización de la insulina lispro se basa en la posibilidad de alcanzar concentraciones de glucemia más bajas tras las comidas debido al hecho de su absorción más rápida. En concentraciones suprafisiológicas, como las que corresponden a las formulaciones farmacéuticas, se encuentra, como la insulina regular, en forma de hexámero. Sin embargo, tras su administración subcutánea no requiere el proceso de disociación, ya que pasa rápidamente a forma monomérica, lo que permite administrarla poco antes de las comidas (desde 0 a 15 min de una comida)[4], y comienza a ejercer su efecto al mismo tiempo que los alimentos se absorben y, por tanto, cubre de forma más fisiológica las necesidades insulínicas. La insulina humana regular debe sufrir un proceso de disociación y no inicia su actuación hasta transcurridos 30 min desde la inyección, por lo que es preciso inyectarla alrededor de 30-45 min antes de las comidas[3].

La insulina lispro se absorbe con rapidez y, en consecuencia, existe un incremento más rápido de la cifras plasmáticas de insulina y una reacción de hipoglucemia más temprana que con insulina humana regular[1]. Además, origina menores concentraciones de insulina en las horas posprandiales tardías (evita la hiperinsulinemia tardía), con la consiguiente elevación de la glucemia[5], ya que el efecto desaparece aproximadamente 4 h después de su inyección. Se ha observado que si se aumenta la dosis de insulina humana regular para equiparar el control posprandial y el control a largo plazo obtenido con insulina lispro, se incrementa la incidencia de hipoglucemias. Así pues, se observa que, cuando se consigue el mismo control con ambos tipos de insulina, la incidencia de hipoglucemia es mayor con insulina humana regular, mientras que si la incidencia de hipoglucemias es similar, el control que se obtiene con insulina lispro es mejor[2].

El estudio de Ross et al[6] en diabéticos tipo 2 compara los efectos de la insulina lispro y la insulina humana regular administradas dos veces diariamente junto con insulina humana NPH, y obtienen el mismo control glucémico (valores de hemoglobina glucosilada) con ambos tipos de insulina, pero la elevación de las glucemias posprandiales (a las 2 h del desayuno y la cena) son significativamente más bajas para la insulina lispro que para la insulina humana regular, hecho que también se ha comprobado en otros estudios, tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2[2]. También Ross et al concluyen que la incidencia de hipoglucemias para ambas insulinas es similar durante el día; sin embargo, la incidencia nocturna es menor para la insulina lispro. En diabéticos tipo 1, otro estudio[2] demuestra que la incidencia de hipoglucemias fue un 12% más baja con insulina lispro, observándose la máxima diferencia relativa por la noche.

A estos resultados es importante añadir la mayor predecibilidad de sus efectos sobre las concentraciones de glucosa y la mayor conveniencia para el paciente al poder administrarla inmediatamente antes de las comidas o incluso a su potencial eficacia administrada minutos después de iniciada la comida. Se puede emplear en pacientes que sufren hipoglucemias con la insulina humana regular, en aquellos con horarios de comida o ejercicio físico que hacen difícil su manejo con otras insulinas y, fundamentalmente, en niños, en los que a veces se desconoce el momento en que van a comer y si van a hacerlo[7].

Es necesario, tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la 2, suplementar preprandialmente las dosis de lispro con insulina de acción prolongada para alargar el efecto beneficioso posprandial inmediato y conseguir un buen control metabólico a largo plazo[5].

En cuanto al perfil de seguridad de la insulina lispro, evaluado sobre la base de la aparición de reacciones alérgicas, acontecimientos adversos y valores anormales de laboratorio, es comparable al de la insulina humana regular[8].

Además de la insulina lispro de acción rápida[4], están disponibles en el mercado la insulina lispro NPL[9] (acción intermedia) y mezclas de insulina lispro rápida y NPL[10] (véase el apartado de formulaciones de insulina). La insulina lispro NPL ha demostrado un perfil tiempo-actividad similar al de la insulina humana NPH durante un período de aproximadamente 15 h, con el fin de cubrir de forma mantenida y constante las necesidades de insulina basales, y contribuye, junto con la administración de bolos de insulina de acción rápida, a un buen control glucémico[3]. En las mezclas de insulina lispro rápida y NPL, el componente de acción rápida cubre los requerimientos de insulina correspondientes a las ingestiones asociadas con el momento de la inyección, mientras que el componente de acción intermedia cubre los requerimientos basales de insulina durante el día y durante el período nocturno. Las mezclas, al mantener la rapidez en la absorción y en el comienzo de acción de la insulina lispro rápida, permiten aplicar las inyecciones antes de las comidas. En una recopilación de ensayos clínicos se ha comprobado que estas mezclas producen mejores controles glucémicos posprandiales que las mezclas correspondientes de insulina humana regular y NPH, de la misma manera que la insulina lispro de acción rápida producía glucemias posprandiales inferiores a las obtenidas con insulina humana regular. Respecto al riesgo de hipoglucemia, algunos estudios detectan tasas significativamente reducidas de hipoglucemias en pacientes tratados con estas mezclas respecto a mezclas equivalentes de insulina humana, y en otros no se observan cambios[3,11].

En el ámbito comercial, estas formulaciones de acción rápida, intermedia y mezcla de rápida e intermedia de insulina

lispro se presentan en diferentes sistemas de administración (vial, cartucho recambiable y pluma precargada) y su coste siempre es superior al de la insulina humana en esos tipos de formulación y sistemas de administración.

Otros análogos de insulina humana de origen ADN recombinante, también indicados en la diabetes tipo 1 y tipo 2, son la insulina aspart y la insulina glargina. Han sido aprobados por la European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA) en el año 1999 y 2000, respectivamente[12], y por el momento no están comercializadas en España.

La insulina aspart, análogo a la insulina humana de acción rápida, se diferencia de la insulina humana en que el aminoácido prolina en la posición 28 de la cadena B es sustituido por ácido aspártico. El grado de autoasociación disminuye de manera parecida a lo que ocurre con la insulina lispro. Poco después de la inyección se produce una rápida disociación del análogo en monómeros y dímeros[2]. Produce un inicio de acción más rápido que la insulina humana regular, a los 10-20 min de la inyección. El efecto máximo se presenta entre 1 y 3 h, con una duración de 3-5 h[12]. Estudios clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 o 2 proporcionan un control metabólico (mediciones de hemoglobina glucosilada) comparable al de la insulina humana regular cuando se utiliza como un componente de las ingestas alimentarias dentro de un régimen de administración basal/en bolo[13], pero su eficacia en el control de las glucemias posprandiales, administrada inmediatamente antes de las comidas, es similar o ligeramente mejor que la de la insulina humana administrada 30 min antes[14]. En cuanto a los efectos adversos, los ensayos clínicos disponibles coinciden en no revelar diferencias significativas[14] entre ambas. Episodios de hipoglucemia leve y grave se repitieron con una incidencia similar[13]. En un ensayo sobre diabetes tipo 1 no hubo diferencias en los episodios hipoglucémicos leves; no obstante se registraron menos episodios de hipoglucemia grave con insulina aspart[2]. En otro ensayo, también sobre diabetes tipo 1, el número de pacientes que experimentó una hipoglucemia grave nocturna fue inferior en el grupo de insulina aspart que en el de insulina humana regular (4 frente a 8%), pero la incidencia de hipoglucemia grave diurna fue similar en ambos grupos[14].

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana de acción prolongada y se debe administrar una vez al día por la noche. Difiere estructuralmente de la insulina humana porque se ha sustituido la asparragina de la posición 21 de la cadena A por glicina y, además, se han añadido dos argininas en el grupo C terminal de la cadena B. El inicio de acción se produce a las 1,11 h de media, obteniéndose una concentración relativamente constante durante las 24 h, sin picos prominentes en comparación con la insulina humana NPH. Se comercializa en una solución ácida (pH 4, aproximadamente), a diferencia de las insulinas humana y lispro, cuyas preparaciones se surten con pH neutro[1]. La neutralización que se produce después de la inyección en el tejido subcutáneo origina un microprecipitado desde el que la insulina se libera lentamente. Se debe tener cuidado en no confundirlo, por el aspecto transparente, con la insulina de acción rápida (humana y lispro). No se debe mezclar ni diluir con otras insulinas[15,16].

La eficacia de esta insulina, administrada una vez al día a la hora de dormir, en la diabetes tipo 1 ha sido demostrada en varios ensayos clínicos sin enmascaramiento en comparación con NPH administrada una o dos veces al día. Los pacientes recibían también bolos preprandiales de una insulina de acción rápida. El control glucémico determinado por la hemoglobina glucosilada fue similar. Se observó una mayor incidencia de dolor en el punto de inyección con insulina glargina (6,1 frente a 0,3%). Sin embargo, esto no supuso interrupción del tratamiento[17,18].

En dos estudios sobre diabetes tipo 2, en comparación con NPH, tampoco se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina glucosilada. En uno de ellos, una menor proporción de pacientes con insulina glargina experimentó hipoglucemias sintomáticas durante la noche (9,9 frente a 24%). En el otro, la incidencia de hipoglucemia fue similar, pero la hipoglucemia nocturna fue menor en el grupo de glargina (26,5 frente a 35,5%). El dolor en el punto de inyección fue más común con insulina glargina que con NPH[19,20].

Esta insulina se puede considerar una alternativa a las insulinas de acción intermedia o lenta.

Formulaciones de insulina comercializadas en España

La insulina, tanto la humana como la lispro, se encuentra comercializada en diferentes formulaciones[21] que determinan el comienzo de acción, el tiempo en alcanzar el efecto máximo y la duración de efectos sobre las concentraciones de glucosa en sangre. De acuerdo con estas características farmacocinéticas, las diferentes formulaciones se clasifican (tabla 1) como: acción rápida, intermedia, lenta, ultralenta y mezcla de acción rápida e intermedia.

La formulación de acción rápida está disponible para la insulina humana (insulina cinc cristalina regular, que se llama también soluble)[22] y para la insulina lispro[4]. La rápida absorción se debe a que son una solución acuosa y se estabilizan con iones de cinc[2] y conservantes fenólicos para garantizar un período de validez de 2 años a 4 °C.

La acción de la insulina se puede prolongar[21] al formularla como una suspensión, conjugándola con una proteína, la protamina, o modificando el tamaño de partícula. La primera posibilidad da lugar a formulaciones de insulina de acción intermedia, que para la insulina humana se denomina NPH[9]

TABLA 1. **Características farmacocinéticas de la insulina humana y del análogo de insulina humana**

Tipo de formulación	Acción	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración del efecto (h)
Insulina humana				
Regular o soluble	Rápida	30 min	1-3 h	6-8
NPH o isófana	Intermedia	90 min	4-12 h	14-24
Bifásicas (soluble e isófana)	Rápida e intermedia	30 min	2-8 h	14-24
Cinc (30% amorfas + 70% cristalinas)	Lenta	150 min	7-15 h	24
Cinc (cristalinas)	Ultralenta	4 h	8-24 h	28
Análogo de insulina humana				
Lispro	Rápida	15 min	30-70 min	2-5
Lispro NPL	Intermedia	30-60 min	6 h	15
Lispro y Lispro NPL	Rápida e intermedia	15 min	30-70 min	15

(insulina protamina neutra Hagedorn o suspensión de insulina isófana) y para la insulina lispro se llama NPL[9] (suspensión de insulina lispro protamina neutra) con un perfil de actividad muy similar al de la NPH durante un período de aproximadamente 15 h. La segunda posibilidad, modificar el tamaño de partícula, consigue retardar aún más la acción y sólo está disponible para la insulina humana (suspensión de insulina cinc). Si ésta está formada por una mezcla de partículas en la proporción de 30% amorfa y 70% cristalina, forma la insulina de acción lenta[24], y si está formada por partículas cristalinas solamente, constituye la insulina humana de acción ultralenta[25].

Las preparaciones de acción rápida pueden mezclarse con las de acción intermedia, con lo que se origina una combinación en las propiedades de los dos tipos de insulina. Esta mezcla para la insulina humana se denomina bifásica[26]: son suspensiones en la proporción de 10, 20, 30, 40 y 50% de insulina regular y 90, 80, 70, 60 y 50% de insulina NPH, respectivamente. De la insulina lispro[10] se comercializan dos mezclas: Mix25 y Mix50, que son una suspensión del 25 o del 50% de insulina lispro rápida y del 75 o 50% de una suspensión de insulina lispro NPL, respectivamente.

Las insulinas de acción rápida aseguran un efecto insulínico más predecible que el de las de acción prolongada[1].

Cualquiera que sea la formulación, la insulina se administra por vía parenteral, por inyección subcutánea, y no es recomendable administrarla por vía intramuscular[22]. El lugar de la inyección influye en la absorción; ésta es más rápida cuando se administra por vía subcutánea en la pared abdominal que en otras zonas del cuerpo (abdomen > brazo > nalgas > muslo)[1].

Únicamente la insulina humana regular y la insulina lispro de acción rápida pueden administrarse por vía intravenosa, porque son soluciones, su aspecto es claro e incoloro, y no se deben utilizar si es turbio, denso o ligeramente coloreado o si son visibles partículas sólidas[22]. Las demás formulaciones son suspensiones de aspecto turbio[23-26].

Sistemas de administración de insulina

Otro de los esfuerzos para aumentar la eficacia y la seguridad de la insulina ha sido mejorar la técnica de administración[27] de insulina mediante los sistemas tipo plumas.

Para inyectar la insulina existen diferentes dispositivos:

– Jeringas de plástico convencionales graduadas con la escala de unidades correspondiente, con aguja incorporada de un solo uso, y que se utilizan en los viales de insulina de 100 U/ml de 10 ml (tablas 2 y 3). Estos viales se comercializan para todas las formulaciones de insulina humana de acción rápida, intermedia, bifásica, lenta y ultralenta (las dos últimas sólo están disponibles en viales)[22-26] y también para la formulación de insulina lispro de acción rápida[4].

Actualmente, todas las formas farmacéuticas para la administración parenteral de insulina contienen 100 U/ml. Con anterioridad al 28 de febrero de 2001, los viales de insulina, en España, contenían 40 U/ml y, con el fin de armonizar la concentración con la mayoría de los países europeos y evitar al paciente diabético tener conflictos con la dosificación cuando viaja a otros países, el Ministerio de Sanidad y Consumo[28] acordó el cambio de los viales de 40 a 100 U/ml. Este cambio no modificaba la dosis prescrita, la frecuencia de la administración ni el tipo y la marca de insulina. Sí se modificaba el volumen a inyectar, que es menor, por lo que supuso una mayor duración de cada envase, dos veces y media más que con el vial de 40 U/ml. Para inyectar la insulina de los viales de 100 U/ml hay que utilizar jeringas graduadas para 100 unidades, por lo que también desaparecieron las jeringas graduadas en 40 unidades para evitar el riesgo de hipoglucemia si se utilizaba con los viales de 100 U/ml.

– Plumas con cartucho recambiable: se conserva la estructura de la pluma y se utilizan cartuchos de recambio de 1,5 ml, con un contenido total de insulina de 150 unidades de insulina (tablas 2 y 3).

TABLA 2. **Sistemas de administración de insulina comercializados, según laboratorio**

Laboratorio: tipo de insulina	Vía 100 UI/ml	Cartucho recambiable 100 UI/ml		Pluma precargada 100 UI/ml con cartucho de 3 ml	
		Cartucho 1,5 ml	Pluma, escala de 1 en 1 unidad	Pluma, escala de 2 en 2 unidades	Pluma, escala de 1 en 1 unidad
Lilly					
Insulina humana	Humulina®				
Insulina lispro	Humalog®	Humalog®	Bd-Pen	Humaplus® Humalog-Humaject®	Humulina-Pen® Humalog-Pen®
Novo-Nordisk Pharma S.A.					
Insulina humana	Actrapid® Insulatard® Mixtard® Monotard® Ultratard®	Penfill®	NovoPen®	NovoLet®	InnoLet®

TABLA 3. **Presentaciones comerciales y PVP en euros de insulina humana e insulina lispro**

Tipo de insulina y su acción	Viales		Cartucho recambiable		Pluma precargada con cartucho de 3 ml*			
	10 ml c/l	PVP	1,5 ml c/5	PVP	Escala 2 en 2	PVP	Escala 1 en 1	PVP
Insulina humana								
Rápida	Humulin Regular®	16,85	Actrapid® Penfill®	12,25	HumaPlus Regular®	35,17		
	Actrapid®	15,59			Actrapid® NovoLet®	27,22		
Intermedia	Humulina® NPH	16,85	Insulatard® NPH	12,25	HumaPlus NPH	35,17	Humulina® NPH Pen®	49,69
	Insulatard® NPH	15,59			Insulatard® NPH NovoLet®	28,40	Insulatard® NPH InnoLet®	40,51
Bifásica	Humulina® 10:90	16,51	Mixtard® 10 Penfill®	12,25	Mixtard® 10 NovoLet®	28,40		
	Humulina® 20:80	16,51	Mixtard® 20 Penfill®	12,25	Mixtard® 20 NovoLet®	28,40		
	Humulina® 30:70	16,51	Mixtard® 30 Penfill®	12,25	HumaPlus® 20:80	35,17	Humulina® 20:80 Pen®	49,69
	Mixtard® 30/70	15,59	Mixtard® 40 Penfill®	12,25	Mixtard® 30 NocoLet®	28,40	Mixtard® 30 InnoLet®	40,51
	Humulina® 40:60	16,51	Mixtard® 50 Penfill®	12,25	HumaPlus® 30:70	35,17	Humulina® 30:70 Pen®	49,69
	Humulina® 50:50	16,51			Mixtard® 40 NovoLet®	28,40		
					Mixtard® 50 NovoLet®	28,40		
Lenta	Humulina Lenta®	16,51						
	Monotard®	15,59						
Ultralenta	Humulina Ultralenta®	16,51						
	Ultratard®	15,59						
Análogo de insulina humana								
Rápida	Humalog®	23,24	Humalog®	19,72	Humalog-Humaject®	42,71	Humalog-Pen®	51,14
Intermedia							Humalog® NPL Pen®	53,13
Rápida e intermedia							Humalog® Mix 25 Pen®	53,13
							Humalog® Mix 50 Pen®	53,13

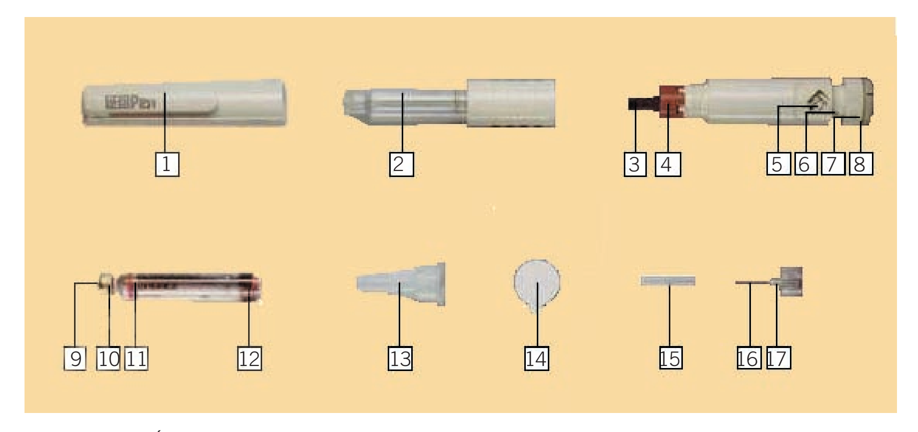
*Pluma precargada de insulina humana de laboratorio Novo-Nordisk Pharma S.A., caja de 5 y la del laboratorio Lilly caja de 6. Pluma precargada de insulina liposoluble de laboratorio Lilly caja de 5.

La insulina lispro únicamente dispone de cartucho recambiable de 1,5 ml para la formulación de acción rápida[4], Humalog®. Se debe utilizar con una pluma con marcado CE, es compatible con la pluma BD Pen® (fig. 1)[29] y la pluma NovoPen® 1,5 (fig. 2)[30]. Ambas dosifican la insulina de unidad en unidad, con un máximo de 30 unidades de insulina por dosis y de 40 U, respectivamente.

Los cartuchos recambiables de insulina humana se comercializan con el nombre de Penfill® 1,5 ml (fig. 2)[30] y contienen formulaciones de acción rápida, intermedia y bifásica[22,23,26]. El dispositivo para administrar la insulina de este cartucho recambiable es la pluma NovoPen® 1,5, que permite seleccionar dosis de 1-40 unidades, en incrementos de una unidad (el selector de dosis dosifica insulina de unidad en unidad).

Estas plumas no están subsidiadas por la seguridad social y el paciente debe adquirirlas en la oficina de farmacia. Cada pluma utiliza sus propios cartuchos.

– Plumas precargadas, desechables y compactas que llevan incorporado el cartucho de 3 ml con un contenido total



CAPUCHÓN
1 Clip de bolsillo

UNIDAD PRINCIPAL
2 Alojamiento transparente del cartucho

UNIDAD DOSIFICADORA
3 Émbolo negro de rosca
4 Anilla morada
5 Ventana indicadora de dosis
6 Escala
7 Anilla estriada de escala
8 Botón de inyección

CARTUCHO DE INSULINA
9 Tapón de goma
10 Precinto metálico
11 Banda de color
12 Émbolo de goma

UNIDAD DE LA AGUJA
13 Protector exterior de aguja
14 Cubierta de papel
15 Capuchón de aguja
16 Aguja Micro-Fine+ para el B-D pen
17 Pabellón transparente de rosca

Figura 1. Pluma BD Pen®.

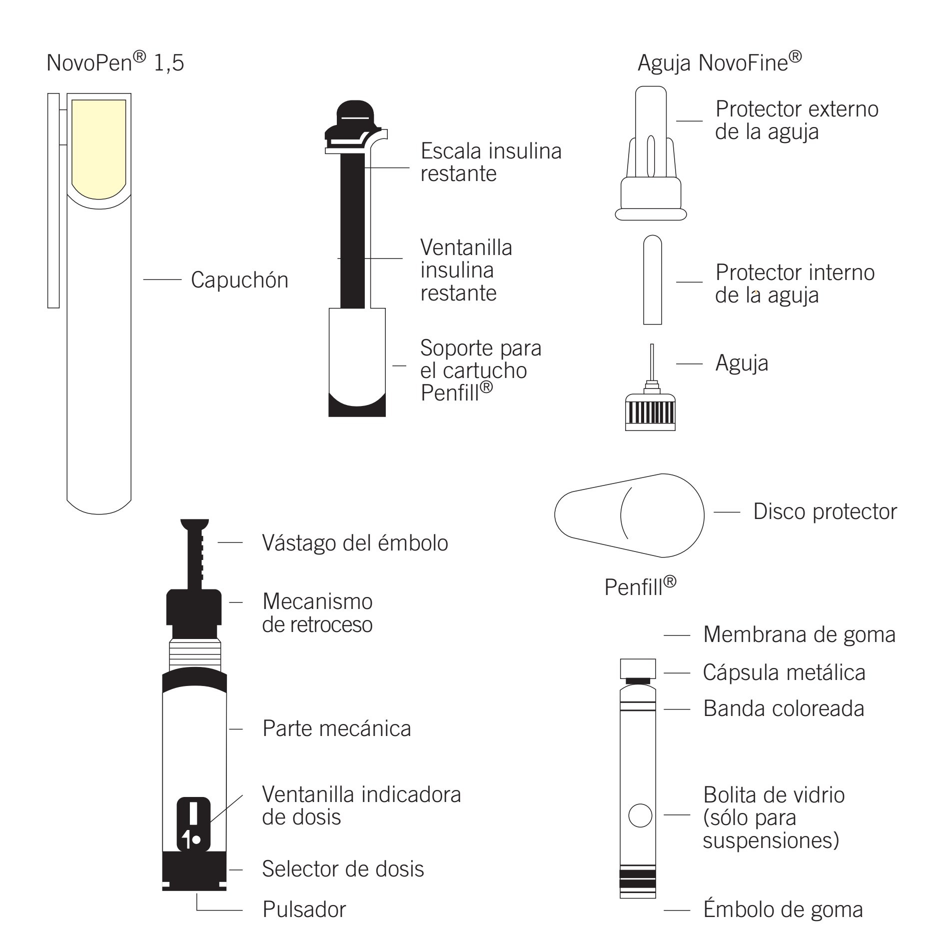


Figura 2. Pluma NovoPen® y cartucho de insulina Penfill®.

de 300 unidades de insulina; por tanto, no precisan de cartuchos de recarga (tablas 2 y 3).

Tanto para la insulina humana como para la insulina lispro se comercializan dos tipos de plumas precargadas desechables, según dosifiquen la insulina de una en una unidad o de 2 en 2. Estas plumas precargadas que dosifican la insulina en incrementos de una unidad se han comercializado posteriormente y a mayor coste que las de escala de 2 en 2 unidades y han introducido algunas mejoras en el manejo por parte del paciente.

NovoLet® (fig. 3)[31] y Humaplus® (fig. 4)[32] son plumas de insulina humana que dosifican la insulina de 2 en 2 unidades. La insulina está contenida en un cartucho de vidrio insertado en la pluma en formulaciones de acción rápida, intermedia y bifásica[22,23,26]. La administración máxima que se puede hacer con el dispositivo NovoLet® en una sola dosis es de 78 U, y con Humaplus® es de 96 U.

Las plumas de insulina humana que dosifican la insulina de una en una unidad son Humulina-Pen® (fig. 5)[33], en formulaciones de acción intermedia y bifásica[23,26] y hasta 60 U por dosis, y desde septiembre de 2001 está disponible una nueva presentación comercial: InnoLet®, para formulaciones de acción intermedia y bifásica[23,26]. Aparece como una innovación por mejorar la calidad de vida del paciente, "así de sencillo, una dosis en dos pasos: marcar e inyectar". Dosifica insulina de una en una unidad hasta un máximo de 50 unidades y permite rectificar la dosis de unidad en unidad hacia delante o hacia atrás, sin ir al 0. La pestaña de apoyo se apoya sobre la piel y, de esta manera, la aguja no penetra más de lo debido para que la inyección siempre sea a la misma distancia (fig. 6)[34].

El precio de las diferentes formulaciones de insulina humana es muy similar, pero varía la presentación comercial: en cajas de 5 unidades para NovoLet® e InnoLet®, y de 6 unidades para Humaplus® y Humulina-Pen®.

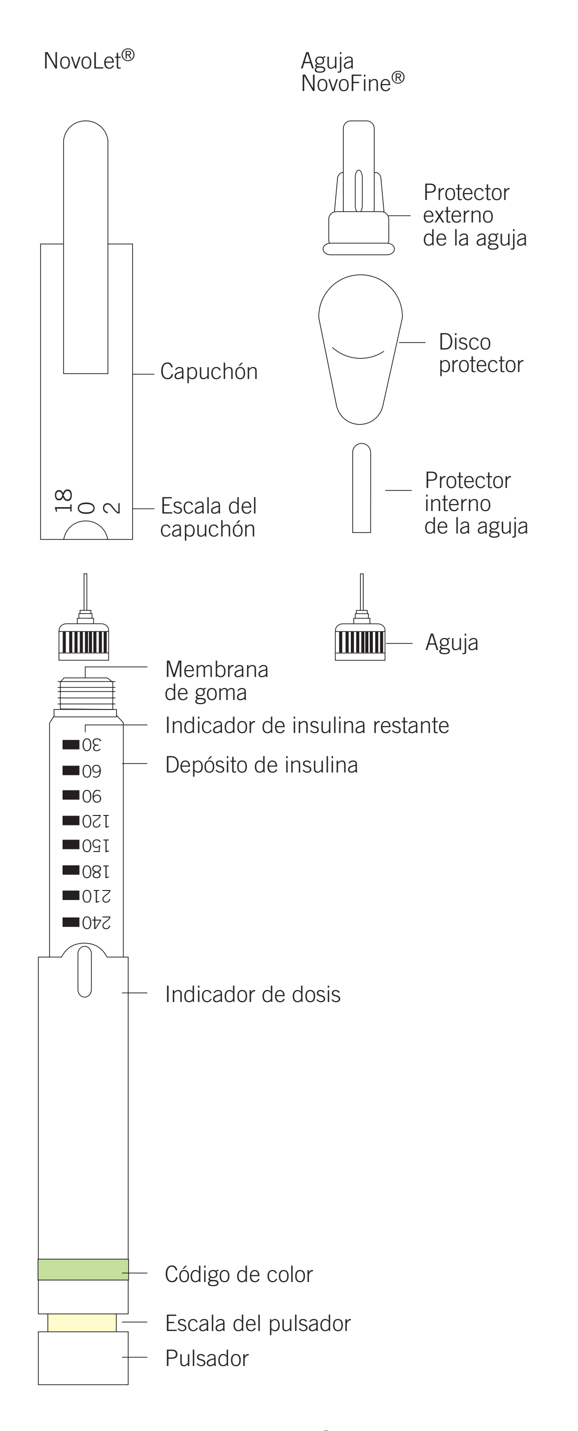


Figura 3. Pluma precargada NovoLet®.

Humalog-Humaject® y Humalog-Pen® son plumas desechables precargadas con un cartucho de 3 ml que contienen insulina lispro. La dosificación de insulina es distinta. En Humalog-Humaject®, en formulación de acción rápida[7], la pluma dosifica insulina de 2 en 2 unidades, hasta un máximo de 96 U en una inyección, y en Humalog-Pen®, en formulaciones de acción rápida, intermedia y bifásica[14,9,10] se dosifica de una en una unidad y hasta 60 U por dosis.



Figura 4. Pluma precargada Humaplus®.

Las agujas compatibles para las plumas con cartucho recambiable y las plumas precargadas son NovoFine® de Novo-Nordisk Pharma S.A.[30,31] y BD Micro-Fine+™ de Becton-Dickinson[29]. El paciente puede disponer de alguna de ellas en los centros de atención primaria de cada servicio de salud.

Las ventajas[27] de la utilización de estos nuevos sistemas de administración en relación con la jeringa convencional para el vial, entre otras, son:

– Disminuyen los errores en la dosificación de insulina, sobre todo en pacientes de edad avanzada. La utilización de jeringas convencionales en este tipo de pacientes debería restringirse a casos muy concretos, siendo preferible, en general, el empleo de plumas precargadas u otros sistemas no dependientes de la habilidad del paciente, sino de la precisión del aparato, que ha demostrado no dar lugar a errores de dosificación. Con frecuencia, los diabéticos omiten agitar previamente el vial; este aspecto no puede dar lugar a errores de volumen, pero puede influir enormemente en la cantidad de insulina que el paciente se inyecte realmente[35]. Es muy importante la correcta educación de los pacientes diabéticos en la técnica de inyección y verificar que el paciente lleva a cabo lo requerido en la ficha técnica[22] de la formulación: "Los viales que contengan suspensiones de insulina (formulaciones de acción intermedia, mezclas, lenta y ultralenta) deben moverse con las palmas de las manos antes de su utilización para resuspender la insulina y los cartuchos y las plumas precargadas que contengan formulaciones intermedias y mezclas se deben mover entre las palmas de las manos 10 veces, y después girar suavemente la pluma hacia arriba y hacia abajo al menos 10 veces hasta que el líquido aparezca uniformemente lechoso (no agitar fuertemente, ya que puede producir espuma, que interferiría en la correcta medida de la dosis). Los viales y cartuchos deben ser examinados frecuentemente y no deben ser utilizados si hay acumulaciones de material o partículas sólidas blancas adheridas en el fondo o en las paredes, dándole una apariencia similar a la escarcha. La insulina rápida no requiere resuspensión y debe ser utilizada solamente si es transparente".

– Se consigue una mayor precisión en el momento de determinar la dosis, habida cuenta de que se puede verificar la exactitud de la misma, no sólo visualmente (aparece un número con la cantidad de unidades que se inyectan), sino también mediante un control auditivo ("clic"). La precisión en

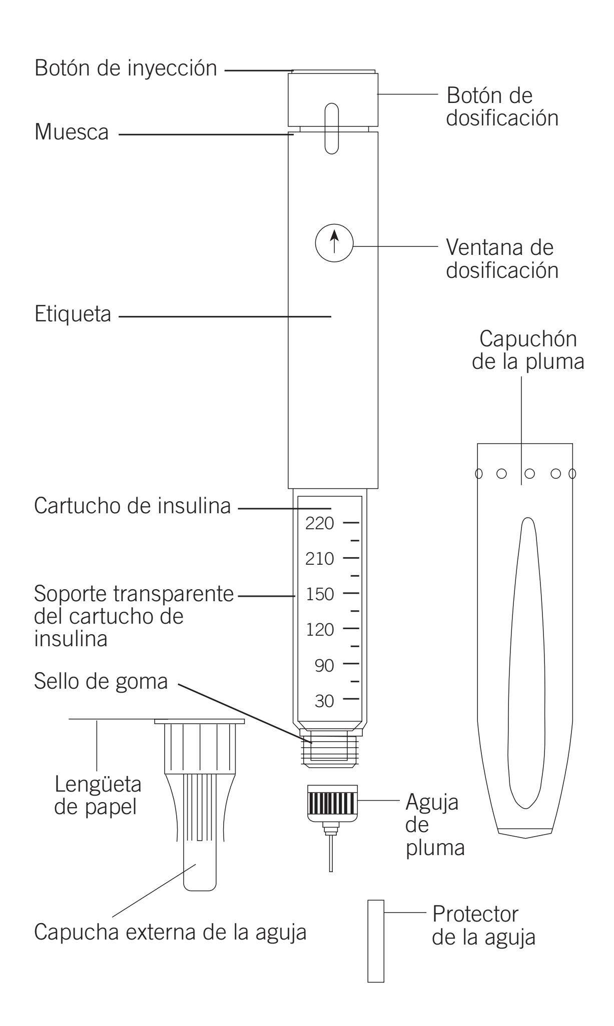


Figura 5. Pluma precargada Humulina-Pen®.



Figura 6. Pluma precargada InnoLet®.

la dosificación es absolutamente crucial para obtener resultados adecuados, porque el margen entre la dosis que consigue el efecto deseado (un buen control) y aquella que da lugar a efectos indeseables (hipoglucemia) resulta extraordinariamente pequeño[35].

– Facilitan la técnica de inyección de insulina, sobre todo en determinadas personas de edad, máxime si son portadoras de algún tipo de discapacidad física (disminución de visión[36], artrosis en manos, etc.) que les impida la utilización de la jeringa convencional. Facilitan el proceso de aprendizaje, tanto desde la perspectiva del paciente como de los educadores[36].

– Suponen un ahorro desde el punto de vista económico. La técnica de inyección, la habilidad del paciente, el dispositivo utilizado y otros factores hacen que se produzca un desperdicio. Algunos estudios de coste-efectividad[37] han tratado de cuantificar este desperdicio y concluyen que, ante la hipótesis de una eficacia similar, las plumas con cartucho recambiable y las plumas precargadas son más eficientes durante el uso real que las jeringas y viales clásicos de insulina. En el ahorro también influye un mayor número de usos de la misma aguja porque estas plumas no requieren una punción reiterada del envase, como se hace tras la utilización de la jeringa convencional, durante la carga, por lo que preservan la integridad y duración del bisel de la aguja. La reutilización de agujas desechables es una práctica tan conocida como la escasa frecuencia de infecciones en el lugar de la inyección, aunque el fabricante recomienda cambiar la aguja después de cada inyección.

Entre los posibles inconvenientes[27] que se pueden plantear:

– No existen plumas que puedan dispensar insulinas de acción lenta o ultralenta. Esto no supone un inconveniente insuperable, dado que estos pacientes pueden ser controlados correctamente con insulinas de acción intermedia, disponibles en formato de pluma.

– En algunos pacientes jóvenes con diabetes muy inestable, es preciso recurrir a mezclas manuales, y en estos casos puede resultar más operativa la utilización de la jeringa convencional.

En resumen, se puede concluir que la utilización de las plumas repercute de forma beneficiosa no sólo en el aspecto económico, sino también en el control metabólico del paciente y sobre todo en su calidad de vida.



Figura 7. Bomba de insulina.

Otros sistemas de administración de la insulina

– Bombas externas de infusión continua subcutánea de insulina[38-40]. Corresponden a lo que se llama régimen intensivo de tratamiento insulínico y representan "una alternativa" al tratamiento con inyecciones múltiples. La bomba no es automática, suministra la insulina 24 h al día según un plan programado y adaptado a las necesidades de cada usuario. Utiliza sólo insulina de acción rápida mediante un ritmo continuo de "dosis basal", que mantiene el valor de glucosa en la sangre entre comidas y durante la noche dentro de los límites deseados, y se pueden programar "bolos" de inyección preprandiales, de acuerdo con la cantidad de alimento que se va a ingerir. La capacidad de hacer ajustes a corto plazo en la salida basal de la insulina es una de las ventajas más importantes, porque permite tener diversos horarios de actividades cada día y, además, posibilita una mayor flexibilidad en cuanto a las comidas y sus horarios. Este potencialmente mayor grado de bienestar en el estilo de vida tiene como contrapartida un mayor riesgo de complicaciones, algunas comunes a cualquier régimen de terapia intensiva (mayor riesgo de hipoglucemia grave), aunque al existir la posibilidad de ajustar el suministro de dosis se puede minimizar el riesgo de hipoglucemia, especialmente útil en la prevención de hipoglucemia nocturna. Otras complicaciones son específicas al tratamiento con bombas: infección cutánea en el sitio de inserción y, si la bomba falla o se acaba la insulina, se puede desarrollar rápidamente cetoacidosis. Requiere del enfermo un alto grado de motivación y un perfecto entrenamiento en técnicas de autocontrol glucémico, así como la supervisión de personal que entienda esta técnica. En términos económicos, las bombas suponen un coste superior que el de un régimen intensivo con inyecciones múltiples. El paciente paga la bomba, de larga duración, y mensualmente renueva el material fungible, que es costeado por determinados servicios de salud (fig. 7)[40].



Figura 8. Inyector jet.

– Inyectores jet[38,41]: es un aparato que no tiene aguja y usa la presión para penetrar el fino chorro de insulina a través de la piel. La acción de la insulina administrada de esta forma es más temprana y de menor duración que por inyección, permitiendo hacer las mezclas a voluntad. Son de peso y tamaño aún considerables, de elevado coste, y la administración no es totalmente indolora, pudiéndose producir hematomas. No existe evidencia a favor en cuanto a precisión y ausencia de problemas. Este sistema no es costeado por la Seguridad Social (fig. 8)[41].

Otros métodos de administración de insulina están en la fase de investigación[1,38] y puede que en un futuro estén comercialmente disponibles. Esto incluye aerosoles de insulina nasal, insulina inhalada, insulina oral e implantación subcutánea de tabletas, etc. El avance más prometedor es la posibilidad de la insulina inhalable[42], mediante un dispositivo similar al que utilizan las personas con asma. La absorción es por vía pulmonar y el sistema registra de forma electrónica

las dosis tomadas para controlar el cumplimiento del tratamiento.

Agradecimiento

A los laboratorios o empresas siguientes por las figuras que han sido cedidas para el trabajo: Novo-Nordisk Pharmacia S.A, Lilly, Igarmed y Becton-Dickinson S.A.

Bibliografía

1. Davis Stephen N, Granner Daryl K. Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. En: Goodman & Gilman, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9.ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996; p. 1581-8.
2. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Análogos de la insulina y su utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus. Diabetología 1999;42:1151-67.
3. Reviriego Fernández J. Desarrollo de la insulina lispro y sus nuevas mezclas. Aspectos básicos. Endocrinol y Nutr 2001;48:14-21.
4. Lilly. Ficha técnica de las especialidades farmacéuticas de insulina lispro de acción rápida: Humalog® 100 U/ml vial 10 ml, Humalog® 100 U/ml cartucho 1,5 ml, Humalog-Humaject® 100 U/ml pluma 3 ml, Humalog Pen® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998.
5. Piniés JA. Efecto de la insulina lispro sobre el control glucémico posprandial en la diabetes mellitus tipos 1 y 2. Endocrinol Nut 2001;48:22-8.
6. Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T, Canadian Lispro Study Group. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. Clin Invest Med 2001;24:292-8.
7. Alfaro J, Simal A, Botella F. Tratamiento de la diabetes mellitus. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2000;24:33-43.
8. Reviriego Fernández J. Experiencia española con insulina lispro. An Med Intern 1998;15:384-90.
9. Lilly. Ficha técnica de la especialidad farmacéutica de insulina lispro de acción intermedia: Humalog NPL Pen® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998.
10. Lilly. Ficha técnica de las especialidades farmacéuticas de insulina lispro de acción rápida e intermedia: Humalog Mix (25, 50) Pen® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998.
11. Corrales Hernández JJ. Nuevas mezclas de insulina lispro. Aspectos clínicos. Endocrinol Nutr 2001;48:58-64.
12. Comité de especialidades farmacéuticas. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Resumen de las características del producto: insulina aspart (NovoRapid® Novo Nordisk A/S, Dinamarca) 1999 e insulina glargina (Lantus® Aventis Pharma Deustschland GmbH), 2000. Disponible en: http://www.emea.eu.int.
13. Comité de especialidades farmacéuticas. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Informe europeo público de evaluación de NovoRapid® 1999. Disponible en: http://www.emea.eu.int.
14. Comitè d'avaluació de nous medicaments. Institut Català de la Salut. Farmàcia. Medicaments avaluats. Informe de Insulina aspart 2001. Disponible en: http://www.emea.eu.int.
15. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin glargine. Drugs 2000;59:253-60.
16. Heinemann L, Linkeescchova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Haise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 2000;23:644-9.
17. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:639-43.
18. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle J-P, Donley D, Mecca TE. A 16 week comparison of the novel insulin analog insulin glargine and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1666-71.
19. Yki J, Dressler A, Ziemen M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care 2000;23:1130-6.
20. Rosenstock J, Schwartz S, Clark C, Park G, Donley D, Edwards M. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28 week comparison of insulin glargine and NPH insulin. Diabetes Care 2001;24:631-6.
21. Preparaciones de insulina [editorial]. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1996;20:134-6.
22. Lilly. Ficha técnica de las especialidades farmacéuticas con insulina humana de acción rápida. Humulina Regular® 100 U/ml vial 10 ml, HumaPlus Regular® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998. Novo-Nordisk Pharma S.A: Actrapid® 100 U/ml vial 10 ml, Actrapid Penfill® 100 U/ml cartucho 1,5 ml, Actrapid Novolet® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998.
23. Lilly. Ficha técnica de las especialidades farmacéuticas de insulina humana de acción intermedia. Humulina NPH® 100 U/ml vial 10 ml, HumaPlus NPH® 100 U/ml pluma 3 ml, Humulina NPH Pen® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998. Novo-Nordisk Pharma S.A: Insulatard NPH® 100 U/ml vial 10 ml, Insulatard NPH Penfill® 100 U/ml cartucho 1,5 ml, Insulatard NPH NovoLet® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998. Insulatard NPH InnoLet® 100 U/ml pluma 3 ml. 2000.
24. Lilly. Ficha técnica de la especialidad farmacéutica de insulina humana de acción lenta. Humulina Lenta® 100 U/ml vial 10 ml. 1998. Novo-Nordisk Pharma S.A.: Monotard® 100 U/ml vial 10 ml. 1998.
25. Lilly. Ficha técnica de la especialidad farmacéutica de insulina humana de acción ultralenta. Humulina Ultralenta® 100 U/ml vial 10 ml. 1998. Novo-Nordisk Pharmacia S.A.: Ultratard® 100 U/ml vial 10 ml. 1998.
26. Lilly. Ficha técnica de las especialidades farmacéuticas de insulina humana de acción rápida e intermedia. Humulina (10:90, 20:80, 30:70, 40:60)® 100 U/ml vial 10 ml, HumaPlus (20:80, 30:70)® 100 U/ml pluma 3 ml, Humulina (20:80, 30:70) Pen® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998. Novo-Nordisk Pharmacia S.A.: Mixtard 30/70® 100 U/ml vial 10 ml, Mixtard (10, 20, 30, 40, 50) Penfill® 100 U/ml cartucho 1,5 ml y Mixtard (10, 20, 30, 40, 50) NovoLet® 100 U/ml pluma 3 ml. 1998. Mixtard 30 InnoLet® 100 U/ml pluma 3 ml. 2000.
27. Petrina E, Agreda B, Berraondo R, Barbería JJ. Nuevos sistemas de administración de insulina. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea 1997;5:5-12.
28. Ministerio de Sanidad y Consumo. Tríptico: Cambio de viales de insulina de 40 U/ml a 100 U/ml, 28 de febrero 2001.
29. Becton Dickinson, S.A. Plumas reutilizables para insulina: BD Pen. Agujas BD Micro-Fine+TM. Disponible en: http://www.bd.com.
30. Novo-Nordisk Pharmacia S.A. Manual de Instrucciones: pluma NovoPen® 1.5, cartucho de insulina recambiable Penfill® y aguja NovoFine®.
31. Novo-Nordisk Pharmacia S.A. Consejos sobre las inyecciones de insulina: pluma precargada, desechable NovoLet® y aguja NovoFine®.
32. Lilly. Guía práctica de las insulinas Lilly: plumas precargadas de HumaPlus® y Humalog-Humaject®.
33. Lilly. Instrucciones de uso: plumas precargadas, desechables de Humulina Pen® y Humalog Pen®.
34. Novo-Nordisk Pharmacia S.A. Guía de uso InnoLet®. Disponible en: http://www.novordisk.com.
35. Guijo Linares J. Evaluación y verificación de errores en la dosificación de insulina. Educación Diabetológica Profesional 1996;6:33-5 y 1997;7:22-6.
36. Botín Luque MC, Ferrández González P. Autoinyección de insulina en pacientes ciegos. Educación Diabetológica Profesional 1994;4:34-5.
37. Costa B, Estopá A, Borrás J, Sabaté A. Diabetes y farmacoeconomía. Eficiencia de los sistemas disponibles para la inyección de insulina en España. Atención Primaria 1995;16:391-6.
38. Informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías e Investigación Sanitarias de Cataluña: El tratamiento de infusión subcutánea continua de insulina con bomba portátil en enfermos con diabetes tipo 1. Barcelona, 2000. Disponible en: http://www.cica.es/aliens/samfyc/insulina.htm.
39. ¿Qué es la bomba de insulina? Disponible en: http://www.tising.es/JHKIM_Trade/pump.html y http://www.clinidiabet.com/es/infodiabetes/03_bombas/index.htm. Animas R-1000 ...la bomba de insulina
40. MiniMed Inc. Por qué la terapia con bomba de insulina podría ser el tratamiento ideal para usted. Los Ángeles, California, 1997. Distribuidor en España: Igarmed Diabetología & Biotecnología. Disponible en: http://www.minimed.com.
41. Medi-Jector VISION® Jet Injection System. Distribuidor en España: Igarmed Diabetología & Biotecnología. Inyector de insulina sin agujas: Medi-Jector VISION®. Disponible en: http://www.mediject.com.
42. Novo-Nordisk Pharmacia S.A. La insulina inhalada puede ser una realidad en poco tiempo. Disponible en: http://www.novordisk.com.